Aus dem Hamburgischen Seemannskrankenhause und Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten. Direktor: Hafenarzt Physikus Dr. Nocht.

Ueber fraktionierte Dosierung des Chinins bei der Behandlung der Malaria.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ludwig Ufer

aus Landau (Pfalz).

München, 1905.

Kgl. Hof- und Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn.

Aus dem Hamburgischen Seemannskrankenhause und Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten. Direktor: Hafenarzt Physikus Dr. Nocht.

Ueber fraktionierte Dosierung des Chinins bei der Behandlung der Malaria.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Ludwig Ufer

aus Landau (Pfalz).

München, 1905.

Kgl. Hof- und Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität München.

Referent: Herr Prof. Dr. Ritter von Bauer.

In der Chinarinde bezw. in dem aus derselben gewonnenen Chinin besitzen wir ein Specificum gegen Malaria. Leider machen die Nebenerscheinungen, die bei dem Gebrauch grösserer Dosen auftreten, seine Anwendung unangenehm, unter Umständen sogar gefährlich. Dies ist mit ein Grund für die Bestrebungen, es durch andere Mittel zu ersetzen, bisher jedoch ohne Erfolg; ein Ersatzmittel, das alle Vorzüge des Chinins ohne seine Nachteile besitzt, ist bis jetzt noch nicht gefunden. Deshalb müssen mit den Versuchen, ein derartiges Mittel zu entdecken, solche einhergehen, das Chinin entweder so zu verändern oder so zu dosieren, dass wohl seine schädigende Wirkung auf die Malariaparasiten bestehen bleibt, die Nebenerscheinungen aber auf ein so geringes Mass beschränkt werden, dass sie den Kranken nicht oder nur wenig lästig fallen.

Derartigem Streben begegnen wir immer wieder, von der Einführung der Chinarinde an bis in die neuere Zeit. Nennenswerte Erfolge wurden dabei nicht erzielt, so dass jetzt fast allgemein die Malaria mit grossen und wiederholten (1,0) Dosen der einfachen Chininsalze, Chininum hydrochloricum oder sulfuricum behandelt wird.

Versuche mit kleinen Dosen wurden von neuem im vergangenen Jahre im Hamburger Seemannskrankenhause und Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten angestellt, deren Ergebnis dem im Jahre 1903 mit grossen (1,0) Dosen erzielten Resultat im folgenden gegenübergestellt wird.

Die Chinintherapie hat im Laufe der Zeit so viele, sich oft widersprechende Umänderungen erfahren, dass sich wohl ein kurzer geschichtlicher Rückblick verlohnen dürfte.

Im Jahre 1840 brachten der Vizekönig del Cinchon und dessen Leibarzt Juan del Vega die Chinarinde von Peru nach Spanien. Von den dortigen Eingeborenen auf die fieberhemmende Wirkung aufmerksam gemacht, hatten sie dieselbe erprobt und den grossen Wert der Rinde für die Behandlung der Malaria wohl erkannt. Die Erfolge, die durch ihre Anwendung erzielt wurden, waren, da man ja früher dem Fieber hilflos gegenüberstand, geradezu verblüffend; gesteigert wurden sie noch, als der Apothekergehilfe Robert Talbor oder Tabor zu Cambridge (Pyretologie or a rational account of the cause and cure of agues etc. Lond. 1672) eine Maceration der Rinde mit Wein (mit oder ohne Zusatz von Opium) darstellte und damit Gelegenheit gab, grössere Dosen in passender Form zu nehmen. Trotz aller nachweisbaren Erfolge fand das Mittel keine allgemeine Anwendung. Von den verschiedensten Seiten erfolgten heftige Angriffe, teils weil man sich von der althergebrachten Behandlungsweise der Malaria nicht trennen konnte, teils weil man den Berichten keinen Glauben schenkte, ohne es jedoch der Mühe wert zu finden, dieselben nachzuprüfen. Infolge dieser Anfeindungen wäre das Mittel fast wieder in Vergessenheit geraten, wenn nicht hervorragende Ärzte auf Grund ihrer Erfahrungen und Erfolge sich seiner angenommen hätten.

So gaben Sydenham und Torti noch heute mustergültige Vorschriften für die Anwendung der Chinarinde bei Malariafiebern.

Sydenham empfahl sie nach dem Anfall zu geben, also möglichst lange vor dem nächsten Anstieg. Zur Vermeidung von Recidiven sei es nötig, immer wieder einen Tag Chinin periodisch zu nehmen. Die Versuche, die er mit fraktio-

nierten Dosen machte, hatten ebenfalls gute Resultate. Diese Methode nahm die französische Schule an, während die deutsche und italienische der Tortis folgten.

Torti gab das Chinin unmittelbar vor dem Anfall. Die genaue Vorschrift lautet: Morgendliche Verabreichung von $^1/_2$ Drachme (ca. 1,8 g) des Pulvers durch acht aufeinanderfolgende Tage zu nehmen, hierauf soll eine Pause von 14 Tagen eintreten, dann während sechs Tagen jeden Morgen 1 Scrupel (0,6 g) genommen werden. Bei starken Fiebern empfahl er sofort 2 Drachmen zu verabfolgen. Die Resultate, die man bei Beachtung dieser Vorschriften erzielte, waren gute, wenn auch zuweilen die Erfolge ausblieben.

In der nun folgenden Zeit kümmerte man sich nicht mehr um den Zeitpunkt der Darreichung, sondern gab das Chinin willkürlich im Anstieg oder auf der Höhe des Fiebers. Man gab kleine oder grosse Dosen bis zu 8 und 10 g pro die. Die Wirkungen waren so verschieden wie die Dosierung.

So hatte Jilek (Wochenblatt der Gesellschaft der Wiener Ärzte 1870 Nr. 17) bei täglicher Darreichung von anfangs 3 g und später $1^1/_2$ g trotzdem Recidive. Die kleinen mehrfach gegebenen Dosen (0,12 zweistündlich) versagten trotz monatelanger Behandlung völlig in Fällen, wo recht grosse Dosen das Fieber sofort beseitigten. So fand die von Maillot (Traite de fievre intermitt. Paris 1836 pag. 362) und später von Pfeifer empfohlene Darreichung allgemeinen Anklang, nämlich: Das Chinin in der Apyrexie in ein- oder zweimaligen grossen Dosen zu geben und zwar bei einfacher Intermittens 0,6—0,8—1,0—1,5 als Einzeldosis, oder 0,5—0,8 2—3, jedoch so, dass die letzte Dosis 5—6 Stunden vor den Anfall fiel; bei perniciösen Fiebern, ohne auf die Apyrexie zu warten, 2,0—3,0 pro die, d. h. 1,0, 2,0, $3\times1,0$, bis die gefahrdrohenden Symptome verschwinden.

Die Misserfolge, die man erzielte, setzte man nicht auf

Rechnung der Darreichung zu falscher Zeit, sondern auf die des Chinins, wodurch dieses immer mehr in Misskredit geriet. Erst als in neuerer Zeit van der Scheer, F. Plehn und zuletzt Koch die Sydenham- bezw. Torti'schen Vorschriften wieder aufstellten und grossartige Erfolge damit erzielten, wich das Misstrauen.

Van der Scheer gab bei f. intermitt. einige Stunden (4—6) vor dem nächsten Anfall 1—2 g Chinin innerhalb einer Stunde; wenn kleine Parasiten vorhanden, nie weniger als 2 g in einer Stunde. Bei remittierenden oder bei kontinuierlichen Fiebern wartete er den Abfall nicht ab, sondern verabreichte sofort 2 g, nach zwölf Stunden 1—1 $^1/_2$ g und wiederholte letzteres bis zum Verschwinden des Fiebers. Zur Vermeidung von Recidiven fuhr er noch 3—4 Tage so fort, nach einer Pause von vier Tagen gab er wieder an zwei aufeinander folgenden Tagen Chinin, ebenso nach 6—8, dann 14 tägiger Pause, durch einige Monate hindurch. Während der Kur sah er nie einen Anfall; aber nach Ablauf derselben traten vereinzelt Recidive auf.

F. Plehn (Tropenhygiene, Jena 1902 p. 89) rät die erste Chiningabe von 1 g beim Heruntergehen der Temperatur, sobald dieselbe 38^0 erreicht hat, zu geben und die nächste je nach dem Charakter des Fiebers zwölf resp. sechs Stunden später; zwölf bei einfachen Tertian- und Quartanfiebern, sechs bei Fällen schwerer Malaria mit langandauernden Anfällen, bis die Temperatur zur Norm zurückgekehrt ist. Zur Vermeidung von Recidiven lässt er regelmässig nach jeder Malariaerkrankung noch vier Wochen lang in fünftägigen Zwischenräumen je $^1/_2$ g Chinin nehmen.

Nach der Koch'schen Regel muss man, um einen Malariaanfall hintanzuhalten, 4—6 Stunden vor dem zu erwartenden Anstieg in der Apyrexie 1,0 g Chinin geben und, um Recidive zu vermeiden, jeden neunten und zehnten Tag die gleiche

Dosis verabreichen. Eine derartige Kur muss wochenlang fortgesetzt werden, bis von einer definitiven Heilung die Rede sein kann; mitunter treten auch nach langer Behandlung Recidive auf. Versuche, die Koch mit niedrigeren Chinindosen machte, fielen ungünstig aus. So gab er 0,5 g täglich oder jeden dritten Tag, jedoch ohne Erfolg: Die Rückfälle wurden nicht verhindert.

Nach der an erster Stelle erwähnten Koch'schen Vorschrift wurden zunächst auch im Hamburger Seemannskrankenhause und Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten die Malariakranken behandelt, durchweg mit gutem Erfolg. Nur in wenig Fällen war mehr als 2 × 1,0 g Chinin nötig, die Parasiten aus dem zirkulierenden Blute zu entfernen. Zuerst verschwanden die jüngeren Formen, während die Gameten der Tertiana und Quartana erst einer längeren Chininbehandlung nicht mehr widerstanden. Die Halbmonde, die Gameten der Tropica, wurden vom Chinin überhaupt nicht angegriffen, sie machen sogar, auch wenn sie unter wochenlanger Chininwirkung gestanden haben, den normalen Entwicklungsgang in der Mücke durch, wie verschiedene Versuche zeigen. Daraus erklärt es sich auch, dass bei zu frühem Aussetzen des Chinins, immer wieder Recidive auftreten, da sich, wie Schaudinn[1]) nachgewiesen, die Gameten zu Teilungsformen zurückbilden können.

Die Ringformen der Tropica, die halb und ganz erwachsenen Parasiten der Tertiana und Quartana verhalten sich dem Chinin gegenüber ziemlich gleich; nur in Ausnahmefällen sind die Tropicaparasiten widerstandsfähiger.

Was das Fieber betrifft, so trat nach der Chininverabreichung der nächste Anfall in der Mehrzahl der Fälle noch auf, jedoch war er kürzer, die Temperatursteigerung geringer

[1]) Studien über krankheitserregende Protozoen. II. Plasmod. vivax. Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. XIX. p. 169 ff.

und der Schüttelfrost blieb aus. Der übernächste Anfall blieb dann meistenteils aus, oder erreichte nur eine ganz geringe Höhe. Rückfälle traten nach der Entlassung nur in geringer Zahl auf. Einzelheiten sind weiter unten angegeben.

Von Grassi wurde zur Malariabehandlung das Esanophele empfohlen, „eine gelungene, empfehlenswerte pharmaceutische Komposition von schon erprobten, gut bekannten Arzneimitteln“, wie er es nennt. Die Hauptbestandteile dieses Mittels sind: Chinin, Eisen und Arsen. Das Rezept für Esanophele, wie es auf den Flaschen, die in den Verkehr gekommen sind, angegeben, lautet:

Bis. Chin.	0,1
Ac. Ars.	0,001
Citr. Fer.	0,03
Est. Veg. Am. . . .	0,15.

Zur vollständigen Kur gehören zwei solcher Flaschen, die je 45 Pillen enthalten. Diese 90 Pillen sollen so gegeben werden, dass sie in 15 Tagen verbraucht sind. Somit würden, da eine Pille 0,1 Chinin enthält, täglich 0,6 g verabreicht, also 0,1 g mehr als Koch bei seinen Versuchen (mit 0,5 g), die negativ ausfielen, gegeben. Den Hauptwert legt Grassi dem Arsengehalt bei, durch welchen das Esanophele auch in Fällen, bei denen sich das Chinin wirkungslos erwies, gute Resultate gebracht hätte. Schon vor Grassi wurde von einigen Autoren darauf hingewiesen, dass Arsen, wenn Chinin ohne Erfolg sein sollte, zu gebrauchen sei; so soll es nach Durham auf die sexualen Formen einwirken. Inwiefern diese Behauptung berechtigt ist, werden wir in folgendem sehen. Grassi behandelte einige 100 Kranke mit diesem Esanophele und die Erfolge, die er damit erzielte, sowohl was die Unterdrückung der Fieberanfälle, als auch die Vermeidung von Recidiven betrifft, schienen die Empfehlung und Anwendung des Mittels zu rechtfertigen.

Die Vorteile des Esanophele (es ist leicht zu nehmen, kann von den Kranken mit herumgetragen werden, bewirkt geringe Nebenerscheinungen) gegenüber dem Chinin (1,0 g) verbunden mit dem guten Resultat, bestimmten auch im Hamburger Seemannskrankenhause und Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten Versuche damit anzustellen. Sie hatten aber ein weniger günstiges Resultat als die von Grassi: es traten in einer grösseren Anzahl von Fällen Recidive auf, wenn auch die Fieberanfälle und Parasiten nur ausnahmsweise länger als bei den grossen Chinindosen widerstanden. Da das Esanophele die Wirkung des Chinins, nach Kochs Vorschrift gegeben, nicht erreichte, blieb es denn bei den wenigen Versuchen. Ähnliche Ergebnisse veröffentlichten auch andere Autoren.

Dass Eisen und Arsen keine Wirkung auf Malariafieber haben, beweist Celli. Die günstigen Ergebnisse Grassis sind nach seinen Versuchen allein den kleinen Chinindosen bei der Esanophelemedikation zuzuschreiben. Er schreibt: Mit den täglichen Einnahmen von kleinen Chinindosen kann man die beste medikamentöse Wirkung gegen Malaria erzielen. Alle Mixturen, Pillen aus Chinin, Eisen und Arsen sind weit entfernt, unfehlbare Mittel gegen Malaria zu sein, nur Charlatane können sie als solche ausschreien. Sie wirken nur, wenn sie überhaupt wirken, wegen des Chinins, das sie enthalten.

Ferner schreibt er in seiner neuen Arbeit: Die Malaria in Italien im Jahre 1903.

„Dr. Gobbato und einige unserer Mitarbeiter bestätigen nochmals, dass ebenso wirksam, wie Chinin-Eisen-Arsen das Staatschinin ist, d. h. alle beide nur bis zu einem gewissen Grade. Daraus geht hervor, dass die gute Wirkung immer nur von dem spezifischen Heilmittel abhängt und nicht von den Zutaten Eisen und Arsen.“

Die gute Wirkung der kleinen täglichen Dosen von 0,4—0,6 g Chinin führt Celli darauf zurück, dass durch den täglichen Gebrauch eine Kumulativwirkung hervorgerufen wird, die nach Mariani, bis zum doppelten der täglichen Dosis steigen kann. Z. B. soll nach 3—4—5tägiger Einnahme von ½ g die Menge des auf einmal zirkulierenden Alkaloides beinahe 1 g gewesen sein.

Die im Hamburger Institut angestellten, allerdings wenig zahlreichen Nachprüfungen dieser Celli'schen Methode ergaben, dass die Ergebnisse denen der Koch'schen Behandlung doch nachstanden. Man ging deshalb dazu über, die Methoden Kochs und Cellis bezw. Grassis zu vereinen, indem man die Koch'sche Minimaltages-Dosis beibehielt, sie aber in kleine (5 × 0,2 g) zerlegte. Diese 0,2 Dosen wurden innerhalb acht Stunden verabfolgt und zwar in zweistündigen Zwischenräumen um 7, 9, 11, 1 und 3 Uhr ohne Rücksicht darauf, ob der Fieberanfall im Beginn, Höhe oder Abfall sich befand. Erbrach der Patient eine Dosis, so bekam er sofort noch einmal die gleiche, so dass täglich niemals weniger als 1,0 g gegeben wurde. Zur Vermeidung von Recidiven setzte man die Behandlung in der Weise fort, dass man, nachdem die ersten acht Tage täglich 5 × 0,2 g gegeben waren, Pausen von 3, 4, 5, 6, 7 und 8 Tagen nach je drei aufeinanderfolgenden Chinintagen eintreten liess; mit diesen achttägigen Zwischenräumen wird dann das Chinin noch wochenlang weitergegeben. Längere Pausen zu machen, ist nicht empfehlenswert, da sonst Recidive nicht verhindert werden.

Ob und inwiefern sich diese Zerlegung der 1,0 g Dosen bewährt hat, lässt sich leicht aus der vergleichenden Gegenüberstellung der im Hamburger Seemannskrankenhause einerseits mit 1,0 Dosen (grossen), andererseits mit 0,2 (5 × 0,2) Dosen (kleinen) erzielten Erfolge erkennen. Auf die Vorteile und Nachteile einer derartigen Verabreichung werde ich

weiter unten zu sprechen kommen. Zunächst möchte ich an der Hand der folgenden Statistik die Wirkung der kleinen Dosen sowohl auf die Fieberanfälle und Parasiten im zirkulierenden Blute als auch auf die Recidive mit derjenigen der grossen Dosen vergleichen.

Zur Statistik wurden die Fälle benutzt für grosse Dosen (1 g auf einmal), die vom 1. Januar 1904 bis Anfang Februar 1904 für kleine Dosen (5 × 0,2 g), die von Anfang Februar 1904 bis 7. Dezember 1904 im Seemannskrankenhause zur Aufnahme bezw. zur Behandlung kamen.

Bei den einzelnen Rubriken ist angegeben, welche Fälle nicht in Betracht gezogen wurden.

Tabelle.

Anzahl der Fälle.

	a) grosse Dosen.	b) kleine Dosen.
Im ganzen	173	135
Tropica	153	116
Tertiana	20	17
Quartana	—	2

Behandlungsdauer:

	a)	b)
Maximum	48 Tage	47 Tage
Minimum	9 „	8 „
Durchschnitt	21 „	20 „

Einwirkung des Chinins auf die Fieberanfälle.

(Die in ( ) beigefügten Zahlen sind die der kleinen Dosen.)

In 10 (13) von den 173 (135) Fällen war zur Zeit der Aufnahme kein Fieber mehr vorhanden.

Von den 163 (122) mit Fieber aufgenommenen Fällen traten in 43 (51), also in

26,4% **(41,8%)**

nach einmaliger Chininverabreichung kein Fieber mehr auf.

In 120 (71) von 163 (122) also in

73,6 % **(58,2 %)**

traten nach Chininverabreichung noch Fieber auf und zwar nach einmaliger Chininverabreichung in 52 (51) Fällen also in

31,9 % (41,8 %).

Davon kamen auf

Tropica 49 (46) Fälle = 30,0 % (37,7 %)
Tertiana 3 (5) Fälle = 1,9 % (4,1 %).

Nach zweimaliger Chininverabreichung in 61 (17) Fällen, also in

37,4 % (14 %).

Davon kommen auf

Tropica 53 (16) Fälle = 32,5 % (13,1 %.)
Tertiana 8 (1) Fälle = 4,9 % (0,9 %).

Nach mehr als zweimaliger Chininverabreichung in 7 (3) Fällen, also in

4,3 % (2,5 %).

Davon kommen auf

Tropica 6 (2) Fälle = 3,7 %) (1,6 %)
(grosse Dos. 5 „ nach 3 × = 3,1 %
1 Fall „ 6 × = 0,6 %
kleine Dos. 1 „ „ 4 × = 0,8 %
1 „ „ 6 × = 0,8 %)
Tertiana 1 (1) Fall = 0,6 % (0,9 %)
nach 3 × (3 ×).

Einwirkung des Chinins auf die Parasiten.

Von 173 (135) Fällen konnten nur die 35 (101) in Betracht gezogen werden, bei denen bis zum Verschwinden der Parasiten täglich untersucht wurde; ausser acht gelassen sind ausserdem die Fälle, bei denen von Anfang an nur Halbmonde gefunden wurden. Bei den 35 (101) Fällen handelt

es sich nur um den Schwund der Formen der Schizogonie; Gameten wurden nicht berücksichtigt.

Die Parasiten waren aus dem zirkulierenden Blute verschwunden.

Nach einmaliger Chininverabreichung in 10 (35) von 35 (101) Fällen, also in

28,6% (**34,7%**)

und zwar Tropica 10 (31) Fälle = 28,6% (30,7%)
Tertiana — (4) „ = — (3,9%).

Erst nach zweimaliger Chininverabreichung
in 16 (44) von 35 (101) Fälle = 45,7% (43,5%)
und zwar Tropica 16 (39) „ = 45,7% (38,6%)
Tertiana — (5) „ = — (4,9%).

Erst nach mehr als zweimaliger Chininverabreichung
in 9 (22) von 35 (101) Fällen also in

25,8% **21,7%**

und zwar Tropica 7 (16) Fälle = 20% (15,8%)
Tertiana 2 (6) „ = 5,7% (5,8%)

Einwirkung auf den Hämoglobingehalt.

Das Blut erreichte in 55 (42) Fällen durchschnittlich in 22 (19) Tagen [genau 21,6 (18,7)] wieder den normalen Hämoglobingehalt (von 85% [nach Gowers] an aufwärts als normal gerechnet).

In 20 (24) Fällen war der Hämoglobingehalt bei der Aufnahme normal.

In 72 (62) mussten die Patienten entlassen werden, ohne 85% erreicht zu haben.

Bei Tropica erreichte der Hämoglobingehalt durchschnittlich in 19 (19) Tagen
bei Tertiana in 21 (15) Tagen
bei Quartana „ — (26) „ wieder
die Norm.

Recidive. Von den entlassenen Patienten liefen im ganzen 48 (8) Mitteilungen ein und zwar von geheilt Entlassenen 40 (5) mit 8 (1) Angaben von Recidiven, also in

16,7 % (12,5 %)

traten Rückfälle auf. Davon kommen auf

Tropica	10,4 % (12,5 %)	mit 5 (1)	Recidiven
Tertiana	6,4 % —	„ 3 —	„

Während des Aufenthaltes im Krankenhause wurden keine Recidive beobachtet.

Im Anschluss an diese Tabelle seien einige Erläuterungen und eine kurze Zusammenfassung gestattet.

In dem Material, das mir zur Verfügung stand, herrschten die Fälle mit tropischer Malaria vor und zwar sind es bei den grossen Dosen 88,4 %, bei den kleinen 86 %, während Tertiana wenig 11,6 % und 12,6 % und Quartana nur bei den kleinen Dosen mit 1,4 % vertreten ist. Demgemäss sind auch die Zahlen bei Tertiana und Quartana unsicherer, sie sind nur der Vollständigkeit halber angeführt. Zur Beurteilung der Wirkungsweise des Chinins seien nur die Gesamtzahlen gegenübergestellt.

Was zunächst die Behandlungsdauer betrifft, so finden wir im Maximum, Minimum und im Durchschnitt eine Differenz von einen Tag zu Gunsten der kleinen Dosen. Dieser Unterschied ist so gering, dass er nicht in Betracht kommt; wir können sagen, die Behandlungsdauer bei beiden Methoden ist nach diesen Erfahrungen gleich lang. Das Wesentliche ist vor allem das, dass die Darreichung der kleinen Chinindosen den Aufenthalt im Krankenhaus bezw. die Behandlung nicht verlängert. Diesen Schluss aus obigen Zahlen (siehe Tabelle) zu ziehen, sind wir wohl berechtigt.

Wichtiger ist die Wirkung des Chinins auf die Fieberanfälle. In 26,4 % der mit grossen Dosen behandelten Fälle trat nach einmaliger Chininverabreichung kein Fieberanfall

mehr auf, während bei den mit kleinen Dosen Behandelten in einem weit höheren Prozentsatz in 41,8 % die Anfälle ausblieben. Bei 73,6 % bezw. 58,2 % traten, nachdem Chinin gegeben war, noch Fieberanfälle auf, d. h. sie blieben erst nach mehrtägigem Chiningebrauch fieberfrei. Diese 73,6 % bezw. 58,2 % verteilen sich so, dass bei 31,9 % bezw. 41,8 % zweimalige, bei 37,4 % bezw. 14 % dreimalige und bei 4,3 % bezw. 2,5 % mehr als dreimalige Darreichung von Chinin nötig war, um die Anfälle zu beseitigen.

Durchweg sprechen diese Zahlen zu Gunsten der kleinen Dosen. Ähnlich verhält es sich mit der Wirkung auf die Parasiten.

Vergl. Tabelle 28,6 % — 34,7 %; 45,7 % — 43,5 %; 25,8 % — 21,7 %. Nach einmaliger Chininverabreichung wurden bei den grossen Dosen noch in 71,6 % Parasiten im zirkulierenden Blute gefunden, bei den kleinen nur in 65,2 %. Diese Zahlen können natürlich nicht als ausschlaggebende Ergebnisse gelten. Eine ziemliche Sicherheit bieten wohl die Zahlen bei der Wirkung auf die Fieberanfälle, hier steht sich ziemlich die gleiche Anzahl gegenüber; bei der Wirkung auf die Parasiten ist die Zahl der verglichenen Fälle (35—101) zu verschieden, als dass zuverlässige Schlüsse auf das Verhalten des Chinins gezogen werden könnten.

Im ganzen lässt sich aber erkennen, dass die mit kleinen Dosen erzielten Resultate denen der grossen zum mindesten gleichwertig, wenn nicht besser sind.

Aber nicht allein in der Unterdrückung der Fieberanfälle zeigt sich die $5 \times 0{,}2$ Behandlung wirksamer als die 1,0, sondern auch, soweit die niedrigen Zahlen der in Betracht kommenden Fälle einen Schluss zulassen, in der Verhinderung der Recidive. Während bei den grossen Dosen, wie oben angegeben, in 16,7 % Rückfälle auftraten, kamen sie bei den kleinen nur in 12,5 % vor. Diese Zahlen sind, da sie nur

auf Mitteilungen der Patienten beruhen, unsicher; jedoch ist anzunehmen, dass sie eher zu hoch als zu niedrig gegriffen sind, da die Leute sicher eher Mitteilung machen, wenn sie Recidive bekommen, als wenn sie gesund bleiben.

So viel können wir trotz der Kleinheit der Zahlen wohl sicher behaupten, dass die Recidive gegen früher nicht häufiger geworden sind.

Aus diesen Ausführungen ersehen wir, dass die kleinen Dosen im allgemeinen bessere oder doch die gleichen Resultate geben wie die grossen. Ist dies allein schon massgebend für ihre allgemeine Einführung und Anwendung, so werden wir uns noch um so eher dazu verstehen, sie trotz mancher Umständlichkeit anzuwenden, wenn wir uns die sonstigen Vorteile, die sie bieten, vergegenwärtigen. Bei der Behandlung mit grossen Dosen, die zu bestimmten Zeiten, 4—6 Stunden vor dem Anfall, gegeben werden müssen, macht oft diese Zeitbestimmung Schwierigkeiten. Die Anfälle treten nicht immer zur selben Stunde auf, vielmehr können sie anteponieren oder postponieren, so dass die Möglichkeit nicht ausgeschlossen ist, dass zur Zeit des Anfalls noch nicht genügend Chinin im Blute kreist, oder auch, dass es zum grossen Teile wieder ausgeschieden ist, wodurch die Chininwirkung keine volle ist. In diesen Fällen sehen wir dann den nächsten Anfall noch oft bis zur Höhe des ersten ansteigen. Oder nehmen wir an, dass die Remission, die bei Tropica vor oder nach der Fieberhöhe eintritt, so gross ist, dass sie einer Intermission gleich kommt, so müssen wir zum Mikroskop greifen, um den Zeitpunkt, an dem Chinin gegeben werden muss, zu bestimmen. Zu diesen Schwierigkeiten kommen dann die Nebenerscheinungen, die den Gebrauch des Chinins in grossen Dosen so unangenehm machen. Die Kranken klagen über heftiges Ohrensausen, Mattigkeit, Nasenbluten u. s. w., oft tritt unstillbares Erbrechen ein unmittelbar nach der

Chininverabreichung. Schwerere Intoxikationserscheinungen kommen wohl kaum vor, wenn die Maximaltagesdosis von 1 g nicht überschritten wird. Verschwinden auch derartige Nebenerscheinungen nach dem Aussetzen des Chinins grösstenteils wieder, so genügt es doch, dass sie den Patienten vom Gebrauch desselben abschrecken und ihn davon abhalten, es lange genug zu nehmen.

Bei Patienten, die, ohne es zu wissen, eine Disposition zu Schwarzwasserfieber besitzen, ist zu fürchten, dass diese grossen Dosen mitunter einen schweren Anfall auslösen. Diesen Schwierigkeiten sind wir bei der Anwendung kleiner Dosen enthoben. Wie oben erwähnt, geben wir das Chinin zu 0,2 g pro Dosi, ohne uns auch nur im geringsten an den Fieberverlauf zu halten, fünfmal im Tage in zweistündlichen Pausen. Nimmt man nun an, dass während des Fiebers nur wenig von dem Chinin resorbiert wird, so muss man bedenken, dass, wenn wir auch die ersten Dosen im Fieberanstieg geben, doch die letzte schon in den Fieberabfall trifft, zumal derselbe auch unter unvollkommener Chininwirkung schneller eintritt.

Sofort, nachdem die Diagnose auf Malaria gestellt ist, können wir mit der Chininkur beginnen und brauchen nicht erst die Apyrexie abzuwarten. Die Chininresorption beginnt sofort und ist, auch wenn mit der Medikation mitten im Anfall begonnen wird, genügend, um die Parasiten zu schädigen, so dass der nächste Anfall ganz ausbleibt oder doch wenigstens wesentlich gemildert wird. Wir haben also neben dem oben erwähnten Erfolg der kleinen Dosen, den Celli darauf zurückführt, dass eine Chininanhäufung im Blute stattfindet, die Annehmlichkeit, nicht an einen bestimmten Zeitpunkt gebunden zu sein. Von den kleinen Dosen wird verhältnismässig mehr resorbiert als von den grossen; ebenso ist die Ausscheidung eine langsamere; sie tritt frühestens nach fünf Stunden, spä-

testens nach 18, durchschnittlich nach neun Stunden ein, nachdem die erste Dosis gegeben (wenigstens in den in Betracht kommenden Fällen); während bei den grossen Dosen nach Kleine die Hauptausscheidung zwischen 2—6 Stunden liegt. Bei seinen Versuchen mit 1,0 g Chinin, die er unter denselben Bedingungen vornahm, wie die mit 2,0 g hat er gefunden, dass die Resorption bei den 1,0 g Dosen verhältnismässig besser war. Wir sind deshalb wohl zu dem Schlusse berechtigt, dass dies auch in gleicher Weise bei 1,0 und 0,2 g der Fall ist. Versuche darüber sind (zur Zeit) im Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten im Gang, deren Resultate in nächster Zeit veröffentlicht werden.

Die Nebenerscheinungen der grossen Dosen treten bei der 5 × 0,2 Behandlung unverhältnismässig stark zurück. Nur in einer ganz spärlichen Anzahl von Fällen trat Erbrechen auf Chinin ein, ohne lange anzuhalten. Ohrensausen oder dergleichen wurde ebenfalls nur selten beobachtet. Patienten, die angaben, dass sie ausserhalb des Krankenhauses kein Chinin mehr genommen, weil sie es erbrochen, oder sonst üble Folgen davon spürten, vertrugen die kleinen Dosen sehr gut.

Da somit die Kranken durch die Nebenwirkungen wenig oder gar nicht belästigt werden, ist eine gewisse Garantie gegeben, dass die Leute das Chinin auch als Rekonvaleszenten noch weiter — ohne den Zwang im Krankenhause — einnehmen.

Dass wir mit kleinen Dosen bei Schwarzwasserfieberanfällen, die unvorhergesehen eintreten, sehr im Vorteil sind, ist klar. Sobald sich die kleinsten Anzeichen dieser gefürchteten Komplikation einfinden, können wir das Chinin aussetzen und dadurch einem Anfall vorbeugen. Andererseits können wir, wenn nach jeder Dosis der Urin untersucht wird, die Schwellendosis, die zur Auslösung eines vollen Anfalles

von Hämoglobinurie führen würde, sicher bestimmen und darnach die weitere Therapie, die in einer Gewöhnung an steigende Chinindosen besteht, einrichten.

Die kleinen Dosen bieten ferner den Vorteil, dass man zur Anwendung der sehr schmerzhaften subkutanen Chinininjektion nur selten noch genötigt ist.

Diesen Vorteilen stehen geringe Nachteile gegenüber, die wir wohl erwähnen müssen, in Anbetracht der guten Erfolge jedoch übersehen dürfen. Es ist dies einerseits die Arbeitsvermehrung für das Pflegepersonal. In Krankenhäusern, wo genügend Wärter etc. zur Verfügung stehen, kommt das wohl weniger in Betracht, andererseits die Umständlichkeit des Einnehmens. Dieser Einwand, dass sich bei Leuten, die ihren Geschäften nachgehen, eine derartige Dosierung zu umständlich zeige, dass sie deshalb oft vergässen, eine oder die andere Dosis zu nehmen, ist aber nicht als erheblich zu betrachten. Er mag wohl in einer Anzahl von Fällen zutreffen, aber ebenso oft wird es vorkommen, dass 1,0 g nicht genommen wird und zwar deshalb, weil die Leute die Nebenerscheinungen fürchten und sie durch dieselben im Erwerb behindert sind. Ich bin überzeugt, dass, wer die Vorteile der kleinen Dosen an sich selbst erfahren hat, gern die Umständlichkeit der Dosierung mit in Kauf nimmt, wenn er nur, natürlich bei gleichem Erfolg, von den lästigen Nebenerscheinungen verschont bleibt.

Man könnte nun noch weiter gehen und die Einzeldosis noch mehr herabsetzen event. 0,1 g zehnmal pro die geben. In mehreren Fällen wurde dies im Hamburger Seemannskrankenhause probiert und der gleiche Erfolg wie mit fünfmal 0,2 g erzielt. Die Vorteile dieser Art der Darreichung standen jedoch nicht im richtigen Verhältnisse zu der vermehrten Arbeit, weshalb eine Einführung unterblieb.

Aus den vorstehenden Ausführungen geht hervor, dass

die Darreichung dieser kleinen Dosen einen grossen Fortschritt in der Malariatherapie bedeutet, und dass selbst „verzettelte“ Dosen richtig und lange genug gegeben, gute Erfolge haben können.

„Das Geheimnis, die Fieber zu bekämpfen, ist, wie Celli sagt: Chinin lange Zeit, auch wenn die Anfälle vorüber sind, zu geben, indem man den Mithridatismus ausnutzt, den es hervorruft.“

In den fast zehn Monaten, während welchen die kleinen Dosen im Hamburger Seemannskrankenhause und Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten angewandt wurden, haben sie sich vollständig bewährt. Ob sie auch in den Tropen die gleichen Resultate geben, muss dahingestellt bleiben, ist aber wohl anzunehmen.

Zum Schlusse seien die Ergebnisse der vorstehenden Arbeit kurz wiederholt. Sie lassen die Empfehlung der kleinen Dosen vollauf berechtigt erscheinen.

I. Die Behandlungsdauer ist bei grossen und kleinen Dosen gleich.

II. Die Wirkung der kleinen Dosen auf Fieber und Parasiten ist derjenigen der grossen zum mindesten gleichwertig, wenn nicht besser.

III. Die Recidive sind gegenüber den grossen Dosen nicht häufiger geworden.

IV. Die Nebenerscheinungen sind bei kleinen Chinindosen geringer. Chinin zu 0,2 g fünfmal täglich genommen, wird besser ertragen.

V. Schwarzwasserfieberanfällen wird leichter vorgebeugt.

VI. Wir sind nicht an einen bestimmten Zeitpunkt gebunden; wir können jederzeit mit gutem Erfolg mit der Therapie beginnen.

Herrn Physikus Dr. Nocht, Hafenarzt und Direktor des Hamburger Seemannskrankenhauses und Institutes für Schiffs- und Tropenkrankheiten, meinem verehrten Chef und Lehrer, erlaube ich mir an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank auszusprechen für die gütige Überlassung des Themas und Materiales, sowie für die liebenswürdige Unterstützung beim Abfassen der Arbeit.

In gleicher Weise möchte ich Herrn Obermedizinalrat Professor Dr. von Bauer für die gütige Übernahme des Referates meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

Litteratur.

Celli, Die neue Malariaprophylaxe, Archiv für Hygiene. 1901. Bd. 40.

— Die Malaria in Italien im Jahre 1901. Archiv für Hygiene 1902. Bd. 44.

— Die Malaria in Italien im Jahre 1902. Archiv für Hygiene. 1903. Bd. 48.

— Die Malaria in Italien im Jahre 1903. Archiv für Hygiene. 1904. Bd. 52.

— Die Malaria nach den neuesten Forschungen.

Grassi, Die Malaria, Studien eines Zoologen.

Eulenburg, Real-Encyklopädie der gesamten Heilkunde. Bd. 4. Chinarinde, Chinin.

Hertz, Malariainfektionen.

Kleine, Über die Resorption von Chinasalzen. Zeitschrift für Hygiene. 1901. Bd. 38. S. 458.

Koch, Berichte des Geheimen Medizinalrates Prof. Dr. Koch, über die Ergebnisse seiner Forschung in Deutsch-Ostafrika. Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte. Bd. 14. S. 292.

Mannaberg: Malariakrankheiten. Spezielle Pathologie u. Therapie von Nothnagel.

Ollwig, Bericht über die Tätigkeit der nach Ostafrika zur Bekämpfung der Malaria entsandten Expedition. 1903.

Ruge, Einführung in das Studium der Malariakrankheiten.

van der Scheer, Zur Chininbehandlung bei Malaria. Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene. 1902. Bd. 6. S. 65.

— Zur Chininbehandlung bei Malaria. Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene. 1903. Bd. 7. S. 149.

Scheube, Die Krankheiten der warmen Länder. Die Malariaformen der warmen Länder. Therapie. S. 220 ff.

Lebenslauf.

Am 28. November 1876 wurde ich in Landau (Pfalz) geboren. Ich besuchte daselbst die Volksschule und das Kgl. humanistische Gymnasium, welches ich am 14. Juli 1897 absolvierte. Zuerst studierte ich in Würzburg, wo ich das Physikum bestand. Vom Sommersemester 1902 ab studierte ich in München. Daselbst unterzog ich mich auch der medizinischen Staatsprüfung, die ich vor kurzem, am 24. Februar 1905, beendete. In der Zeit vom 1. Juli 1904 bis 20. Januar 1905 war ich Coassistent am Hamburgischen Seemannskrankenhause und Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten.

Ludwig Ufer.